

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛОРАТАДИНА В СУБСТАНЦИИ

Н.А. ПИСАРЕВА
О.О. НОВИКОВ
Д.И. ПИСАРОВ
Е.Т. ЖИЛЯКОВА
Н.Н. САБЕЛЬНИКОВА

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: pisarev@bsu.edu.ru

В работе представлены результаты сравнительного анализа методов количественного определения лоратадина в субстанции. Для этого использованы: масс-спектрометрия, УФ-спектрофотометрия, ОФ ВЭЖХ. Сравнительная оценка примененных методов доказала адекватность использованных методов анализа в отношении изучаемого соединения.

Ключевые слова: лоратадин, масс-спектрометрия, УФ-спектрофотометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Введение. Лоратадин (klaritin) – современный антигистаминный препарат 2-го поколения, не обладающий седативным действием, значимыми лекарственными взаимодействиями, в том числе взаимодействиями с алкоголем, и рекомендуемый к применению больным всех возрастных групп. Прекрасный профиль безопасности кларитина позволил отнести препарат к списку безрецептурных лекарственных средств [2-4].

В связи с широким практическим использованием указанного вещества аналитические методы и методики его определения имеют важное значение для широкого круга специалистов, занятых в области контроля качества, клинического использования данных препаратов. В этой связи повышение эффективности контроля качества данного лекарственного вещества путем разработки оптимальных методов анализа соответствующих мировых стандартам является актуальной проблемой.

Целью данной работы явилась сравнительная характеристика методов количественного определения лоратадина в субстанции.

Материалы и методы. Для реализации данной цели необходимо было предложить методики определения лоратадина и использовать разработанные методики для количественного определения изучаемого вещества в субстанции. Для этого использован ряд аналитических методов, а именно: масс-спектрометрия, УФ-спектрофотометрия и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

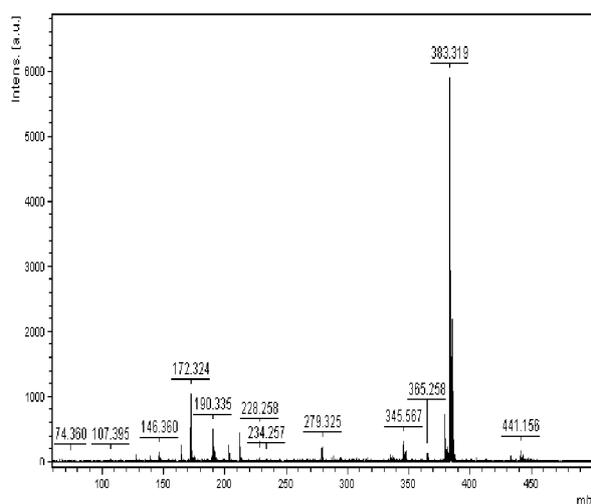


Рис. 1. Масс-спектр лоратадина

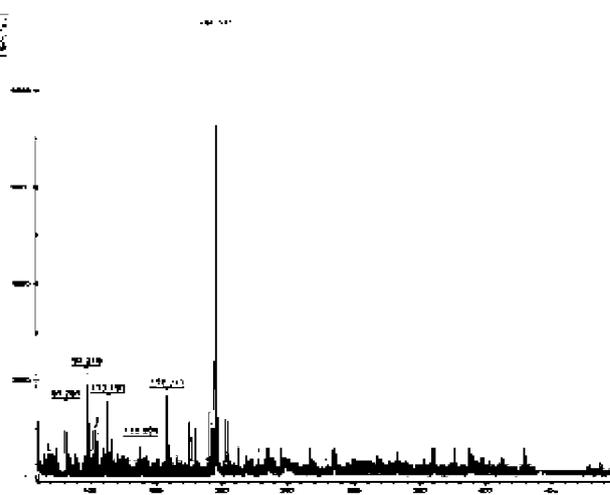


Рис. 2. Масс-спектр кофеина

Результаты и их обсуждение. Для количественного определения субстанции лоратадина методом масс-спектрометрии в качестве внутреннего стандарта использован кофеин. Данные вещества



друг с другом не взаимодействуют, имеют четко различающиеся молекулярные массы: пик молекулярного иона лоратадина $m/z = 383,319$ (рис. 1), пик молекулярного иона кофеина $m/z = 195,327$ (рис. 2), что видно на приведённых рисунках, следовательно, пики друг на друга не накладываются, пики матрицы также не мешают определению.

Зарегистрированные в результате количественного определения объединенные масс-спектры молекулярных ионов аналита – лоратадина и внутреннего стандарта – кофеина позволили рассчитать среднее значение их интенсивности, а также их отношения, приведённые в табл. 1.

По результатам вычисленных значений отношения интенсивности стандарта и аналита построен калибровочный график в координатах $C_{ст} - I_{st}/I_{an}$ (рис. 3).

Таблица 1

Интенсивности пиков ионов аналита лоратадина и внутреннего стандарта - кофеина и их отношения

$C_{Стандарта}, \text{мкг/мл}$	№ пробы					
	1	2	3	4	5	6
	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0
I_{st} Интенсивность пика стандарта $m/z 195,3$	19988,4	16900,8	21986,1	24371,6	24671,	25962,4
I_{an} Интенсивность пика аналита $m/z 383,4$	25202	19716,4	22061,8	19371,93	17465,3	14164,17
I_{st}/I_{an}	0,65	0,86	0,996	1,26	1,5	1,8

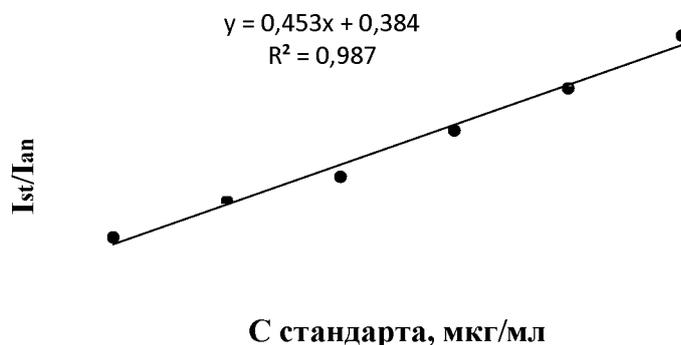


Рис. 3. Калибровочный график зависимости концентрации внутреннего стандарта кофеина от отношения интенсивностей внутреннего стандарта и аналита лоратадина

Калибровочный график в заданных координатах имеет прямолинейную зависимость, что свидетельствует о прямопропорциональной зависимости между концентрацией внутреннего стандарта и аналитического сигнала.

Таблица 2

Результаты количественного определения лоратадина в субстанции методом масс-спектрометрии

№ n/n	Масса навески, г	Содержание лоратадина (X), %	S	$\bar{\Delta X}$	$\epsilon, \%$
1	0,0508	103,6	1,31	3,22	3,2
2	0,0503	102,8			
3	0,051	104,8			
4	0,0509	97,8			
5	0,0501	96,8			
6	0,0508	99,4			
7	0,052	96,3			
		$\bar{X} = 100,2\%$			



Относительную ошибку вычисляли в ходе 7 параллельных измерений разных образцов анализируемой смеси. Полученные данные обрабатывали статистически, результаты представлены в табл. 2.

Результаты количественного определения лоратадина, приведённые в табл. 2, свидетельствуют о том, что ошибка единичного определения с вероятностью 95% не превышает 5,0%, что укладывается в пределы, нормируемые ГФ XI.

Количественное определение лоратадина в субстанции методом УФ-спектрофотометрии проводилось путём регистрации оптической плотности 0,01%-ного раствора опытного образца субстанции лоратадина. Расчёт содержания проводили путём сравнения со СО лоратадина, оптическую плотность которого регистрировали в аналогичных условиях эксперимента.

Результаты количественного определения лоратадина в субстанции обрабатывали статистически, полученные данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты количественного определения лоратадина в субстанции методом УФ-спектрофотометрии

№ п/п	Масса навески лоратадина, г	Содержание лоратадина в субстанции (C), %	S	ΔX, %	ε, %
1	0,0495	101,67	0,56	1,38	1,38
2	0,0497	98,72			
3	0,0493	99,31			
4	0,0498	102,83			
5	0,0494	101,11			
6	0,0501	99,57			
7	0,0505	101,56			
		$\bar{C} = 100,7$			

Данные табл. 3 показывают, что содержание лоратадина в субстанции, установленное методом УФ-спектрофотометрии, составило 100,7±1,38%, ошибка единичного определения при вероятности 95% - 1,38%, что не превышает предела погрешности, регламентируемого ГФ XI.

Методом ОФ ВЭЖХ показана возможность количественного определения лоратадина в субстанции [5]. Параллельно хроматографировали СО лоратадина в аналогичных условиях.

Относительная ошибка метода определялась в ходе 7 параллельных опытов. Результаты обработаны статистически, данные приведены в табл. 4.

Таблица 4

Результаты количественного определения лоратадина в субстанции методом ОФ ВЭЖХ

№ п/п	Масса навески лоратадина, г	Содержание лоратадина в субстанции (C), %	S	ΔX, %	ε, %
1	0,0503	98,3	0,74	1,92	1,9
2	0,0509	102,1			
3	0,0496	98,9			
4	0,0494	101,5			
5	0,0504	102,1			
6	0,0508	103,4			
7	0,0499	99,1			
		$X = 100,7$			

Данные табл. 4 показывают, что содержание лоратадина в субстанции составило 100,7±1,92%, погрешность единичного определения при вероятности 95,0% составила 1,9%, что не превышает предела погрешности, установленного в ГФ XI.

Сравнительная оценка результатов количественного определения лоратадина разработанными методами по критериям экспрессности, чувствительности и погрешности приведены в табл. 5.

Результаты, приведённые в табл. 5, показывают, что метод масс-спектрометрии имеет преимущества по критерию экспрессности и чувствительности перед УФ-спектрофотометрией и ВЭЖХ. Критерий погрешности метода масс-спектрометрии сопоставим с методами УФ-спектрофотометрии и ОФ ВЭЖХ.



Таблица 5

**Результаты сравнительной оценки
методик количественного определения лоратадина**

Метод анализа	Время выполнения единичного анали- за, мин	Чувствительность анализа, мг/мл	Погрешность определения
Масс-спектрометрия	2-4	$1,5 \times 10^{-3}$	3,2
УФ-спектрофотометрия	2-4	1×10^{-1}	1,38
ОФ ВЭЖХ	8-10	1×10^{-1}	1,9

Результаты сравнительного анализа масс-спектрометрии с альтернативными методами приведены в табл. 6.

Таблица 6

**Результаты адекватности метода масс-спектрометрии
сопутствующим вариантам количественного определения лоратадина**

Сравниваемые методы	Экспериментальный <i>t</i> критерий	Табличный <i>t</i> критерий, <i>P</i> , 95%	Число степеней свободы, <i>f</i>
Масс-спектрометрия: УФ- спектрофотометрия	0,93	2,23 – 2,13	12
Масс-спектрометрия: ВЭЖХ	0,89		

Как видно из данных табл. 6, экспериментальный *t* критерий не превышает такового табличного, что свидетельствует о том, что различия между методами анализа незначительны и методы адекватны друг другу [1].

Выводы. Таким образом, осуществлено исследование количественных показателей субстанции лоратадина с помощью ОФ ВЭЖХ, УФ-спектрофотометрии, метода масс-спектрометрии (внутренний стандарт - СО кофеина). Сравнительная оценка применённых методов доказала адекватность использованных методов анализа в отношении изучаемого соединения.

Литература

1. Государственная фармакопея Союза Советских Социалистических Республик : в 2 вып. / М-во здравоохранения СССР. – 11-е изд., доп. – М. : Медицина, 1987-1990. – Вып. 1 : Общие методы анализа / редкол.: Э. А. Бабаян [и др.]. – М., 1987. – 334 с.
2. Государственный реестр лекарственных средств : по сост. на 1 сент. 2004 г. : в 2 т. / Федер. служба по надзору в сфере здравоохранения и соц. развития, Науч. центр экспертизы средств мед. применения ; [пред. редкол.: Р. У. Хабриев]. – Офиц. изд. – М. : Медицина, 2004. – 2 т. (30)
3. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : пособие для врачей / М. Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : Нов. волна, 2006. – 1206 с. : ил.
4. Регистр лекарственных средств России : энцикл. лекарств : ежегод. сборник-2006 / [гл. ред. Г. Л. Вышковский]. – М. : РЛС-2007, 2006. – 1487 с.
5. Новиков, О.О. Использование хроматографических методов в анализе лоратадина /О.О.Новиков, Е.Т.Жилиякова, Н.Н.Сабельникова и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. - № 2 (125). – С. 121-124.

DEVELOPMENT OF THE METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF LORATADINE IN SUBSTANCE

**N.A. PISAREVA
O.O. NOVIKOV
D.I. PISAREV
E.T. ZHILYAKOVA
N.N. SABELNIKOVA**

*Belgorod National
Research University*

e-mail: pisarev@bsu.edu.ru

The work presents the results of the comparative analysis of methods for the quantitative determination of loratadine in substance. To do this, we used mass spectrometry, UV spectrophotometry, HPLC. Comparative evaluation of the adequacy of the applied methods proved equivalence to a method of analysis used in regard to studied compounds.

Keywords: loratadine, mass spectrometry, UV spectrophotometry, high performance liquid chromatography